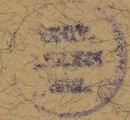


**Der Einfluß der diagnostischen
und therapeutischen Anwendung
von humanem Choriongonadotropin (HCG)
auf die alkalische Phosphatase im Serum bei Knaben**

Raimund Arnold

*Diss. München
1923*



Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus B e t k e

DER EINFLUSS DER DIAGNOSTISCHEN UND THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG
VON HUMANEM CHORIONGONADOTROPIN (HCG)
AUF DIE ALKALISCHE PHOSPHATASE IM SERUM BEI KNABEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Raimund A r n o l d
aus
Köln
1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: PD Dr. med., Dipl. Biochem. F. Bidlingmaier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.6.1983

1. EINLEITUNG

- | | | |
|------|--|---|
| 1.1. | Häufigkeit und Gefahr des unbehandelten Hodenhochstandes | 1 |
| 1.2. | HCG-Therapie des Hodenhochstandes | 1 |
| 1.3. | Indikation des HCG-Kurztestes | 2 |
| 1.4. | Der Wachstumsfördernde Effekt von HCG | 3 |
| 1.5. | Begründung und Ziel der vorliegenden Arbeit | 4 |

2. PATIENTEN UND METHODEN

- | | | |
|------|--|---|
| 2.1. | Patientengut und Abnahmebedingungen der Blutproben beim HCG-Kurztest | 6 |
| 2.2. | Patientengut und Abnahmebedingungen der Blutproben bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes | 6 |
| 2.3. | Prinzip der Testosteronbestimmung | 7 |
| 2.4. | Prinzip der Bestimmung der alkalischen Phosphatase | 8 |
| 2.5. | Statistische Auswertung | 8 |

3. ERGEBNISSE

- | | | |
|------|--|----|
| 3.1. | Testosteron und alkalische Phosphatase beim HCG-Kurztest | 9 |
| 3.2. | Testosteron und alkalische Phosphatase bei der HCG-Therapie | 9 |
| 3.3. | Altersabhängigkeit der Veränderungen der alkalischen Phosphatase | 14 |

	Seite
4. <u>DISKUSSION</u>	
4.1. Das Verhalten der alkalischen Phosphatase und des Testosterons in der Pubertät (Literaturübersicht)	15
4.1.1. Lokalisation und Bedeutung der alkalischen Phosphatase	15
4.1.2. Bedeutung der alkalischen Phosphatase zur Diagnose von Knochenkrankheiten	16
4.1.3. Herkunftsuntersuchungen durch Isoenzyme	16
4.1.4. Der Spiegel der alkalischen Phosphatase in der Pubertät	17
4.1.5. Testosteron in der Pubertät	23
4.1.6. Auslösung des Wachstumsschubes	25
4.1.7. Knochenmineralisation beim Wachstumsschub	26
4.1.8. Zusammenfassung	26
4.2. Alkalische Phosphatase und Testosteron bei medikamentöser Gonadotropinanwendung	27
4.2.1. Testosteron unter HCG bei HCG-Kurztest und HCG-Therapie	27
4.2.2. Änderung der alkalischen Phosphatase beim HCG-Kurztest	30
4.2.3. Änderung der alkalischen Phosphatase bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes	32
4.2.4. Resumee	33
4.2.5. Zusammenhang mit Wachstumshormon	33
4.2.6. Praktische Bedeutung	35
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	36
6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	37

1. EINLEITUNG

1.1. Häufigkeit und Gefahr des unbehandelten Hodenhochstandes

Am Ende des ersten Lebensjahres findet sich bei 0,7% der reifgeborenen Knaben eine Lageanomalie des Hodens (39). Ein oder beide Hoden können ektopisch sein, das heißt außerhalb des üblichen Descensusweges liegen, oder aber, wie meistens, den Descensus nur unvollständig mitgemacht haben. Die gefürchtetste Folge eines unbehandelten, auch einseitigen Hodenhochstandes ist die Infertilität. Nach einer Zusammenstellung mehrerer Arbeiten (30) sind von 125 Patienten mit unbehandeltem, einseitigem Hodenhochstand nur 42 (= 33,6%) im Erwachsenenalter als fertil eingestuft. Nach dem Ende des ersten Lebensjahres ist die Chance eines spontanen Descensus sehr gering (25).

Heute werden die betroffenen Knaben möglichst vor dem Ende des zweiten Lebensjahres einer Behandlung zugeführt. Dieser frühe Behandlungstermin geht auf Ergebnisse von bioptischen Untersuchungen retinierter Hoden zurück. Bei diesen Untersuchungen wurden schon im Alter von zwei Jahren regressive Veränderungen im Hodengewebe gefunden, wie eine Verringerung des Tubulusquerschnittes und der Spermatogonienzahl (16, 17, 18, 20, 41).

1.2. HCG-Therapie des Hodenhochstandes

Bei Knaben mit ein- oder beidseitigem Hodenhochstand hat sich ein Therapieversuch mit humanem Choriogonadotropin (HCG) inzwischen überall durchgesetzt (13). Erst nach erfolgloser, in Zweifelsfällen wiederholter HCG-Gabe wird auf operativem Wege versucht, den Hoden in das Scrotum zu verlagern. Bei der medikamentösen Therapie des Hodenhochstandes mit HCG werden in der Regel über 5 Wochen verteilt 10 x 1000 IU HCG intramuskulär verabreicht. Bei dieser "HCG-Therapie" kommt es in etwa 50% aller Fälle mit ein- oder beidseits nicht



tastbaren Hoden zu einer ausreichenden und anhaltenden Verlagerung des Hodens in das Scrotum. Nur bei frühem Behandlungsbeginn können gute Ergebnisse beim letztlich gültigen Kriterium des Therapieerfolges, der späteren Fertilität, erzielt werden. Richter et al. (33) konnten für die früher übliche Behandlung im Schulalter zeigen, daß mit der Verlagerung hochstehender Hoden in keiner Weise eine Garantie gegeben war für eine normale spätere Spermiogenese. So zeigten die Spermiogramme des Gesamtkollektivs der 121 Patienten, die 7 bis 12 Jahre vorher mit HCG behandelt worden waren, nur in 39% der Fälle eine Spermienzahl, die als "wahrscheinlich fertil" gewertet werden konnte. Eine Untersuchung bei operierten Patienten (26) erbrachte eine Fertilitätsrate von 90% bei den im Alter von 1 bis 2 Jahren operierten Patienten, gegenüber einer Fertilitätsrate von 45% bei 5- bis 6-jährig Operierten, und sogar nur 10% bei den erst mit 13 Jahren Operierten.

1.3. Indikation des HCG-Kurztestes

Wenn bei der Untersuchung eines Knaben beide Hoden nicht zu tasten sind oder der klinische Verdacht auf fehlende endokrine Funktion der Hoden besteht, kann mit einer einmaligen diagnostischen HCG-Gabe und anschließender Bestimmung des Testosteronspiegels sehr sicher zwischen beidseitigem Maldescensus testis einerseits und Hodenaplasie bzw. funktioneller Anorchie andererseits unterschieden werden (35). Bei diesem "HCG-Kurztest", wie er im Folgenden genannt wird, werden in der Kinderklinik der Universität München 1 x 5000 IU HCG intramuskulär verabreicht. Dem entspricht eine dreimalige Injektion von 1500 IU HCG, wie der HCG-Test teilweise anderenorts durchgeführt wird. Bei einem deutlichen Anstieg des Testosterons nach der HCG-Gabe kann auf stimulierbare Leydigzellen und damit endokrin wirksames Hodengewebe rückgeschlossen werden.

1.4. Der Wachstumsfördernde Effekt von HCG

Die Wirkung des Gonadotropins HCG auf das Hodengewebe besteht also in einer Stimulation der Testosteronfreisetzung. Während bei einmaliger HCG-Stimulation trotz der hohen Testosteronspiegel, die erreicht werden, keine klinischen Symptome der Testosteronwirkung erkennbar sind, kommt es bei der längeren HCG-Therapie des Hodenhochstandes zu deutlicher Hyperämie des Penis, Peniswachstum und Hodenvergrößerung. Diese Symptome sind nach Absetzen des HCG's reversibel. Es stellt sich aber auch die Frage nach Wirkungen des durch HCG ausgelösten Testosteronanstiegs auf andere Körpergewebe. HCG ist schon seit mehreren Jahrzehnten im klinischen Gebrauch und wurde vor allem zur Beschleunigung des Wachstums und der Geschlechtsentwicklung eingesetzt. Eine der vermutlich ersten Arbeiten über die Auswirkungen von HCG auf Knochenwachstum und Geschlechtsentwicklung wurde 1940 von Dorff (11) veröffentlicht: Er behandelte 9 Patienten zwischen 3 und 8 Jahren über Monate mit HCG wegen Kryptorchismus, gonadaler und genitaler Hypoplasie. Dorff dokumentiert bei den 9 Einzelfällen anhand von Perzentilenwachstumskurven das Wachstum vor und nach HCG und die Veränderung des Knochenalters. Er fand bei 6 von 9 behandelten Patienten einen deutlichen Wachstumsschub unter der HCG-Therapie und eine Akzeleration des Knochenalters im Verhältnis zum Lebensalter. Bei einer Nachuntersuchung derselben Patienten ergab sich kein Hinweis für einen vorzeitigen Epiphysenschluß durch die HCG-Behandlung

Eine wichtige Arbeit stammt von Reiss et al. (32), veröffentlicht 1965. Es wurde der Einfluß einer extrem hochdosierten HCG-Therapie (400 bis 2500 IU pro Tag), über Monate hinweg gegeben, auf Größe und andere Parameter, wie zum Beispiel die alkalische Phosphatase im Serum, untersucht. Es handelte sich um 24 Patienten zwischen 7,5 und 13,5 Jahren, die ursprünglich wegen Hypogonadismus in Behandlung kamen, aber alle minderwüchsig waren (17 Patienten zwischen der 3. und 10. Perzentile). Das Wachstum unter der Therapie war eindrucksvoll gesteigert,

meist war es sogar stärker als während des normalen pubertären Wachstumsschubes. Von der Dosishöhe war nicht der primäre Wachstumsschub abhängig, sondern eher das Langzeitergebnis: Die Patienten blieben auf einer höheren Größenperzentile als vor der Therapie, ein vorzeitiger Epiphysenschluß fand also nicht statt.

Van den Bosch et al. (7) schließlich wollen sogar nach einem HCG-Kurztest (3 x 1500 IU in 3 Tagen) mit einer speziell entwickelten Apparatur an der Ulna eine signifikante Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit gemessen haben.

Der genaue Mechanismus dieser Wachstumsbeschleunigung unter dem Einfluß von HCG ist im letzten noch nicht geklärt. Sicher spielt aber Testosteron als Vermittler des Wachstumseffektes von HCG die Hauptrolle. Bei jeder Anwendung von Gonadotropin ist ein deutlicher Anstieg gonadaler Steroide zu erwarten, sofern Gonaden vorhanden sind. Alle Arbeiten, die sich damit befassen, bestätigen das (3, 6, 7, 8, 37, 45).

Wie schon erläutert, dient der Testosteronanstieg ja sogar als sichere Nachweismethode endokrin aktiven Hodengewebes.

1.5. Begründung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Ein wichtiger Parameter der Osteoblastenaktivität ist die alkalische Phosphatase im Serum. Ihr Spiegel ist in Wachstumsphasen hoch. So wird regelmäßig ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum beim Pubertätswachstumsschub gefunden. Der Wert der alkalischen Phosphatase im Serum könnte auch kurzzeitige Veränderungen des Wachstums und der Knochenentwicklung widerspiegeln. Es liegt nahe, auch nach HCG-Anwendung die Änderung der alkalischen Phosphatase im Serum parallel zum Testosteronanstieg zu verfolgen und Veränderungen der Enzymaktivität auf Veränderungen der Osteoblastentätigkeit zurückzuführen. Reiss et al. (32) und van den Bosch et al. (7) bezogen auch die alkalische Phosphatase in ihre Untersuchungen mit ein, allerdings bei sehr variierenden Dosierungen bzw. sehr kleinem Patientenkollektiv.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, unter Einsatz der neuen optimierten Methode zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase den Einfluß von HCG auf die Aktivität dieses Enzyms im Serum zu studieren. Hierbei werden zwei verschiedene, weitgehend standardisierte Schemata der HCG-Applikation angewendet: Der sogenannte HCG-Kurztest mit einmaliger HCG-Injektion und die HCG-Therapie des Hodenhochstandes mit mehrwöchiger Anwendung des Hormons. Im Hintergrund stand die klinische Frage, ob eine mehr oder weniger lange HCG-Anwendung bei der Interpretation von Meßwerten der alkalischen Phosphatase im Serum bei der Diagnose von Knochen oder Gallenwegserkrankungen berücksichtigt werden muß.

2. PATIENTEN UND METHODEN

Aus der pädiatrischen Ambulanz der Universitätskinderklinik München wurden während eines halben Jahres ein Großteil der Knaben, die wegen Hodenhochstand mit HCG behandelt wurden, in die Studie einbezogen.

2.1. Patientengut und Abnahmebedingungen der Blutproben beim HCG-Kurztest

Eine kurzfristige HCG-Stimulation wurde durchgeführt an 18 Patienten. Bei ihnen war aus diagnostischen Gründen eine einmalige HCG-Injektion zur Klärung des beidseitigen Kryptorchismus oder einer Hypospadie notwendig. Bei allen diesen Patienten wurde durch einen deutlichen Anstieg des Testosterons nach der Stimulation funktionell intaktes, endokrines Hodengewebe nachgewiesen. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 Monaten und 17 Jahren. Die Dosis der HCG-Injektion betrug in der Regel 5000 IU. In wenigen Fällen wurde körperlsgewichtsabhängig von dieser Dosis abgewichen. Angaben zu Alter und Dosierung gehen aus Tabelle 1 (S. 11) hervor. Blutproben für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase und des Testosterons wurden unmittelbar vor der intramuskulären HCG-Injektion und 72 Stunden nach HCG-Gabe abgenommen.

2.2. Patientengut und Abnahmebedingungen der Blutproben bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes

Eine mehrwöchige HCG-Kur aus therapeutischen Gründen wurde bei 16 Knaben mit meist einseitigem Maldescensus testis durchgeführt. Weitere endokrinologische oder sonstige Krankheiten lagen nicht vor. Die Patienten waren zwischen 4,5 und 15 Jahre alt. Generell wurden 10 x 1000 IU HCG innerhalb von 5 Wochen intramuskulär gegeben. Nur bei dem Jüngsten war die Dosis von 10 x 500 IU HCG verordnet worden. Vor Beginn der HCG-Therapie wurde Blut entnommen zur Bestimmung der alkali-

schen Phosphatase und des Testosterons. Die Patienten kamen nach der HCG-Behandlung zur Kontrolle des Ergebnisses wieder in die Sprechstunde der pädiatrischen Ambulanz. Dabei wurde wieder Blut abgenommen für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase und des Testosterons. Die Mehrzahl der Patienten wurde nach der 10. Injektion untersucht, einige schon nach der 7., 8. oder 9.. Die genauen Angaben zum Alter und der Anzahl der Injektionen finden sich in Tabelle 2 (S. 12). Bei zwei vorpubertären Knaben, bei denen die erste Testosteronbestimmung unterblieb, können aufgrund der konstant niedrigen Testosteronspiegel vor der Pubertät Testosteronwerte von niedriger als 10 ng/dl angenommen werden.

2.3. Prinzip der Testosteronbestimmung

Das Plasmatestosteron wurde mit einem empfindlichen Radioimmunoassay gemessen, wobei ein hochspezifisches Antiserum benutzt wurde. Dieses wurde gewonnen durch Immunisierung von Kaninchen mit 3-(O-Carboxymethyl) oximserumalbumin. Vor der Testosteronbestimmung wurden Aliquots von 0,05 - 2 ml der Plasmaprobe zur Kontrolle von Aufarbeitungsverlusten mit kleinen Mengen von radioaktiv markiertem Testosteron inkubiert. Anschließend wurde die Probe mit Äther extrahiert. Die Reinigung des getrockneten Extraktes und die Trennung des Testosterons wurde mithilfe einer Chromatographie an Sephadex LH 20 durchgeführt, wobei ein Benzol / Äthanolgemisch (95 : 5) als Lösungsmittel diente. Die radioimmunologische Quantifizierung des Testosterons wurde ähnlich durchgeführt, wie von Bidlingmaier et al. (5) für Östrogene beschrieben. Auf diese Weise konnten 2 ng Testosteron in 1 dl sicher von Null unterschieden werden. Der Variationskoeffizient von Tag zu Tag betrug 15,1% bei vorpubertären Werten, 10,7% bei höheren Werten.

2.4. Prinzip der Bestimmung der alkalischen Phosphatase

Die alkalischen Phosphatase im Serum wurde im Routinelabor mit dem optimierten Test (Merck / Darmstadt) nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (10) gemessen. (Phosphatasebestimmung nach Bessey, Lowry und Brock, Methode von Rick et al.: 10 nM Nitrophenylphosphat, 0,5 mM MgCl_2 , 1,0 mM Diäthanolamin-HCl-Puffer pH 9,8, 25°C, Wellenlänge Hg 405)

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Meßergebnisse wurde der Student-t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Die Voraussetzungen für dieses Testverfahren, Normalverteilung und Varianzgleichheit, waren gegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Testosteron und alkalische Phosphatase beim HCG-Kurztest

Für den HCG-Kurztest sind die Werte von Testosteron und alkalischer Phosphatase im Serum jeweils vor und nach der HCG-Injektion in Tabelle 1 aufgeführt. Während das Testosteron einen deutlichen Anstieg nach einer einmaligen Injektion des gonadotropen Hormons HCG zeigt, ist bei der alkalischen Phosphatase keine signifikante Reaktion zu erkennen:

Der Testosteronspiegel stieg unter HCG-Stimulation bei allen 18 Patienten an, im Mittel von 22,3 ng/dl auf 331 ng/dl. Im Gegensatz dazu stehen bei der alkalischen Phosphatase 10 Anstiege unter HCG 8 fallenden Werten gegenüber. Betrachtet man die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase vor und nach der Therapie, findet man sogar einen unbedeutenden Abfall des Serumspiegels unter HCG. Die statistische Auswertung mit dem Student-t-Test zeigt keinerlei Signifikanz der Veränderungen der alkalischen Phosphatase unter HCG.

3.2. Testosteron und alkalische Phosphatase bei der HCG-Therapie

Die Ergebnisse der Bestimmung von Testosteron und alkalischer Phosphatase bei Knaben, die wegen Hodenhochstandes eine HCG-Therapie bekamen, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Mittel stieg der Testosteronspiegel unter HCG-Stimulation von 6,5 ng/dl auf 470 ng/dl. Im Gegensatz zu dem Verhalten der alkalischen Phosphatase bei dem HCG-Kurztest, das keinerlei Einfluß der Hormongabe erkennen ließ, ist bei den 16 Patienten, die unter längerem HCG-Einfluß standen, ein eindeutiger Anstieg der alkalischen Phosphatase zu beobachten. Der Mittelwert der alkalischen Phosphatase bei den 16 Patienten stieg von 384,1 IU/l auf 430,2 IU/l nach der 5-wöchigen HCG-Kur.

In einem Balkendiagramm (Abb. 1) sind die Anstiege der alkalischen Phosphatase einerseits, bzw. die wenigen Abfälle

andererseits, wie sie sich aus den Differenzen der Absolutwerte ergeben, veranschaulicht. Bei der statistischen Auswertung des Verhaltens der alkalischen Phosphatase im Serum unter HCG-Therapie des Hodenhochstandes ergab sich im Student-t-Test für gepaarte Stichproben (zweiseitige Fragestellung) eine Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 2,5% ($2p < 0,025$) (Student-t-Wert 2,57976). Unter mehrwöchiger HCG-Therapie ist also mit einem Anstieg der alkalischen Phosphatase zu rechnen.

Patient	Alter	HCG-Dosis	Testo vor	Testo nach	aP vor	aP nach	aP Diff.
KP	0,5	5000 IE	12	307	210	154	-56
DS	0,7	5000 IE	1	305	248	193	-55
WS	2,3	5000 IE	3	519	505	433	-72
MS	3,8	4000 IE	6	164	280	230	-50
EO	3,9	4000 IE	10	598	173	172	- 1
HM	3,11	3000 IE	4	223	168	171	+ 3
WS	5,0	5000 IE	4	162	208	221	+13
WM	5,6	5000 IE	5	145	375	307	-68
HD	5,8	5000 IE	< 10*	76	242	243	+ 1
BÖ	6,5	3000 IE	40	386	126	149	+23
WA	8,11	5000 IE	7	123	364	370	+ 6
SJ	9,3	5000 IE	7	147	307	315	+ 8
MO	10,9	5000 IE	7	119	348	402	+54
RH	11,1	6500 IE	9	42	219	227	+ 8
BD	13,3	5000 IE	50	390	152	167	+15
FC	14,5	6500 IE	27	761	263	198	-65
KG	15,0	8000 IE	75	890	284	264	-20
SP	17,4	8000 IE	129	603	228	267	+39
Mittelwert:			22,3	331	261,1	249,1	
*Wert liegt nicht vor, allgemeiner vorpubertären Wert eingesetzt.							

TABELLE 1: Veränderungen von Testosteron und alkalischer Phosphatase nach einer einmaligen HCG Injektion (HCG-Kurztest)

Alter : in Jahren, Monaten
 Testo vor : Testosteronwert vor HCG in ng/dl
 Testo nach: Testosteronwert nach HCG-Injektion in ng/dl
 aP vor : alkalische Phosphatase im Serum vor HCG in IU/l
 aP nach : alkalische Phosphatase im Serum nach HCG in IU/l
 aP Diff. : Differenz der alk. Phosphatase vor und nach HCG-injektion

Patient	Alter	HCG-Dosis	Testo vor	Testo nach	aP vor	aP nach	aP Diff.	Nr.
ME	4,7	10x 500 IE	4	98	372	579	+207	1
DC	5,0	9x1000 IE	4	334	354	375	+21	2
MG	5,9	10x1000 IE	6	281	223	241	+18	3
SE	6,9	7x1000 IE	<10*	795	305	363	+58	4
PA	7,3	10x1000 IE	4	473	282	282	±0	5
FT	7,5	10x1000 IE	9	989	393	433	+40	6
PC	9,3	10x1000 IE	4	477	321	398	+77	7
TM	9,6	10x1000 IE	9	38	513	630	+117	8
SC	9,6	8x1000 IE	7	614	332	312	-20	9
KM	9,6	10x1000 IE	10	735	367	509	+142	10
RW	10,0	9x1000 IE	4	425	352	366	+14	11
LR	10,0	10x1000 IE	10	51	464	557	+93	12
RF	10,2	10x1000 IE	5	718	323	358	+35	13
MW	10,5	8x1000 IE	<10*	567	538	486	-52	14
WA	11,5	8x1000 IE	10	46	684	611	-73	15
EH	13,0	10x1000 IE	8	880	323	383	+60	16
Mittelwert:			6,5	470,1	384,1	430,2		
Standardabweichung:					114,4	118,9		
*Wert liegt nicht vor, allgemeiner vorpubertärer Wert eingesetzt.								

TABELLE 2: Veränderungen von Testosteron und alkalischer Phosphatase nach einer 5-wöchigen HCG-Therapie

Alter : in Jahren, Monaten
 Testo vor : Testosteronwert vor HCG-Injektion in ng/dl
 Testo nach: Testosteronwert nach HCG-Injektion in ng/dl
 aP vor : Alkalische Phosphatase im Serum vor HCG in IU/l
 aP nach : Alkalische Phosphatase im Serum nach HCG in IU/l
 aP Diff. : Differenz der alk. Phosphatase vor und nach HCG-Injektion
 Nr. : laufende Nummer für Abb. 1

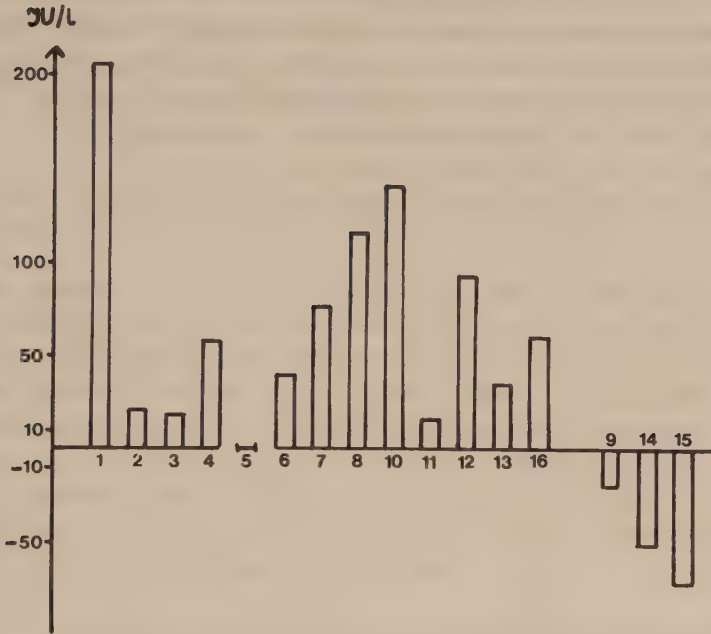


Abb. 1: Intraindividuelle Differenzen der Absolutwerte der alkalischen Phosphatase vor und nach HCG-Therapie. Die Zahlen beziehen sich auf die laufende Nummer der altersmäßig angeordneten Patienten (vgl. Tab. 2)

3.3. Altersabhängigkeit der Veränderungen der alkalischen Phosphatase

Für eine Altersabhängigkeit des Anstiegs der alkalischen Phosphatase fand sich bei dem verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiv kein Anhalt. Auch die Testosteronstimulierung korrelierte nicht mit einer bestimmten Alterssituation, wiewohl dies von anderen Untersuchern nahegelegt wird. (Winter et. al. (45) s.h. Diskussion S. 28)

4. DISKUSSION

Bevor die speziellen Ergebnisse dieser Arbeit, und das Verhalten der alkalischen Phosphatase und des Testosterons unter medikamentöser Gonadotropinanwendung allgemein diskutiert werden, soll hier zunächst eine Übersicht gegeben werden über die Veränderungen dieser Parameter in der Pubertät.

4.1. Das Verhalten der alkalischen Phosphatase und des Testosterons in der Pubertät.

In der Pubertät vollzieht sich eine endogene Erhöhung der Gonadotropine, und als Folge davon, bei Knaben ein Anstieg der Androgene. Die Situation der Pubertät weist also eine gewisse Ähnlichkeit auf mit der Testosteronerhöhung nach medikamentöser HCG-Gabe. Auch die alkalische Phosphatase könnte in der Pubertät und unter HCG-Anwendung gleichgerichteten Veränderungen unterworfen sein. Deshalb soll hier, weiter ausholend, das Verhalten der alkalischen Phosphatase während der Pubertät besprochen werden.

4.1.1. Lokalisation und Bedeutung der alkalischen Phosphatase

Die Phosphatase mit pH-Optimum im alkalischen Bereich (E C 3.1.3.1.) kommt hauptsächlich in folgenden Geweben vor: Im Tubulusepithel von Niere und Darm, in der Plazenta, im Knochen, in den Gallenwegen, in der laktierenden Mamma und in Leukozyten. Das Enzym, das im Serum nachweisbar ist, stammt verschiedenen Untersuchungen nach nur aus Darm, Plazenta, Gallenwegen und Knochen (Dieses und Folgendes aus Posen (31) und Richterich (34)). Der Wert der alkalischen Phosphatase im Serum ist unter nicht pathologischen Zuständen kaum intraindividuellen Schwankungen unterlegen (34, 44). Bis heute ist nichts Sicheres über das physiologische Substrat der alkalischen Phosphatase bekannt. Auffällig ist das

Vorkommen des Enzyms an Stellen, an denen aktive Transportmechanismen ablaufen (zitiert bei 31).

4.1.2. Bedeutung der alkalischen Phosphatase zur Diagnose von Knochenkrankheiten

Im Knochen ist die alkalische Phosphatase in den Osteoblasten lokalisiert. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Enzymaktivität und Anzahl der Osteoblasten (31). Neben ihrer Bedeutung zur Erkennung von obstruktiven Gallenwegserkrankungen wird der Wert der alkalischen Phosphatase auch zur Diagnostik von Skeletterkrankungen herangezogen: Rachitis, Ostitis deformans, Hyperparathyreodismus, Osteomalazie und maligne Knochentumoren zeigen Veränderungen der alkalischen Phosphatase im Serum. Allerdings ist die Korrelation nicht so eng und der Anstieg der alkalischen Phosphatase zum Teil nicht so charakteristisch wie bei der obstruktiven Gallenwegserkrankung (31, 34).

4.1.3. Herkunftsuntersuchungen durch Isoenzyme

Mit physikalischen, chemischen, immunologischen und elektro-phoretischen Methoden können einzelne Isoenzyme der alkalischen Phosphatase unterschieden werden, wenn auch nicht ohne Überschneidungen, da es an spezifischen Methoden mangelt (31). Da verschiedene Isoenzyme aus verschiedenen Geweben kommen, konnten auf diesem Wege auch Ergebnisse gewonnen werden über die Herkunft der alkalischen Phosphatase im Serum in verschiedenen Lebensaltern:

Beim Kind, vor allem in der ersten Wachstumsphase (im ersten Lebensjahr) kommt demnach mehr alkalische Phosphatase aus dem Knochen ins Serum, als dies bei Erwachsenen der Fall ist (31, 34). Der Anstieg der alkalischen Phosphatase in der Pubertät (s.h. 4.1.4.) ist nach Kattwinkel (zitiert aus 12) und Round (36) ausschließlich auf das Knochenenzym zurückzuführen. Hierbei besteht in der Literatur große Übereinstimmung (auch bei 9, 14, 31, 38).

4.1.4. Der Spiegel der alkalischen Phosphatase in der Pubertät

Über das Verhalten der alkalischen Phosphatase in der Pubertät sind sehr viele Arbeiten veröffentlicht worden, mit dem Hintergrund, Aufschluß über die Veränderungen im Knochen beim Wachstumsschub oder Epiphysenschluß zu gewinnen, oder auch um Normalwerte bereitzustellen zur Diagnose pathologischer Zustände.

Allgemein ist der Spiegel der alkalischen Phosphatase bei Kindern höher als bei Erwachsenen (2). Beim Säugling im ersten Lebensjahr werden die höchsten Werte gemessen. Sie fallen und bleiben die ganze Kindheit auf einem konstanten Niveau. Erwachsenenwerte werden in einem langsamen kontinuierlichen Abfall erst deutlich nach der Pubertät erreicht. Zuvor findet sich bei fast allen Untersuchern noch ein Pubertätsgipfel (bei Mädchen weniger übereinstimmend als bei Knaben). In den Arbeiten ist die alkalische Phosphatase gegen das Lebensalter gemessen und dokumentiert, zum Teil auch im Verhältnis zum Reifestatus.

Auf einige wichtige Untersuchungen soll hier eingegangen werden (vgl. auch Abb. 2 bis 6):

- Clark und Beck (9) fanden einen zum Wachstumsschub parallelen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum.
- Salz et al. (38) stellen die Mittelwerte zweier Altersgruppen (11 - 15 Jahre und 16 - 19 Jahre) gegenüber und weisen einen mehr als doppelt so hohen Mittelwert der alkalischen Phosphatase im Serum bei Knaben der jüngeren Gruppe als bei denjenigen der älteren Gruppe nach.
- Round (36), der 318 männliche Schulkinder in England untersuchte, berichtet einen deutlichen Anstieg zwischen 12 und 14 Jahren (Abb. 2).
- Bei Fleisher et al. (14) ist der Anstieg, der bei Knaben wesentlich stärker ausgeprägt ist als bei Mädchen, vor

allem im Alter von 13 und 14 Jahren zu verzeichnen. Die Werte der alkalischen Phosphatase gehen fast um 50% über den Spiegel der Kindheit hinaus (Abb. 3). Der Bereich zwischen der 5. und 95. Perzentile als Ausdruck der Variabilität (verschiedener Individuen gleichen Alters) ist allerdings mehr als viermal so weit als die Schwankungsbreite der Erwachsenenwerte.

- Sereny und Laughlin (40) verzichten aufgrund der ebenfalls gefundenen großen Variabilität auf eine Mittelwertbildung. Sie führen die große Schwankungsbreite der Meßwerte der alkalischen Phosphatase auf die Unterschiede des individuellen Wachstumsprozesses zurück.

In der Tat ist bei einer Querschnittsuntersuchung eine Nivellierung des relativ kurzzeitigen Anstiegs der alkalischen Phosphatase im Serum während des Wachstumsschubes zu erwarten (aufgrund der breiten Verteilung über die Zeit). Dies könnte auch der Grund sein, warum bei alterskorrelierten Messungen der alkalischen Phosphatase im Serum bei Mädchen kein deutlicher Gipfel gefunden wurde, weil bei Mädchen der Eintritt in die Pubertät zeitlich vielleicht noch breiter gestreut ist als bei Knaben.

Eine zusätzliche Möglichkeit, den Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum darzustellen, haben andere Autoren gewählt. Sie korrelierten den Spiegel der alkalischen Phosphatase mit dem Reifestatus. Diese Einteilung geht auf Tanner zurück (42), der aufgrund der Entwicklung des Genitales, der Schambehaarung und bei Mädchen zusätzlich der Brustdrüsenentwicklung jeweils fünf Pubertätsstadien unterscheidet.

- Bennett et al. (4) finden bei Knaben einen deutlichen Gipfel der alkalischen Phosphatase im Serum im Stadium 3 (modifiziert nach Tanner (42)). In diesem Stadium findet auch der maximale pubertäre Wachstumsschub statt (Abb. 5).

- Joseph und John (21) fanden bei indischen Knaben das in Abb. 6 wiedergegebene Ergebnis, errechneten daraus aber keine signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase in der Pubertät.

Es ist heute allgemein akzeptiert, daß der von fast allen Untersuchern gefundene Anstieg der alkalischen Phosphatase in der Pubertät auf der erhöhten Osteoblastentätigkeit beim Knochenwachstum beruht und so eng mit dem Wachstumsschub verknüpft ist.

Fleisher et al. (14) weisen allerdings darauf hin, daß neuerdings eine erhöhte Aktivität des Bindegewebes allgemein als Ursache diskutiert wird, nachdem bei der Wundheilung mit erhöhter Fibroblastentätigkeit eine stark ansteigende Produktion von alkalischer Phosphatase gefunden wurde.

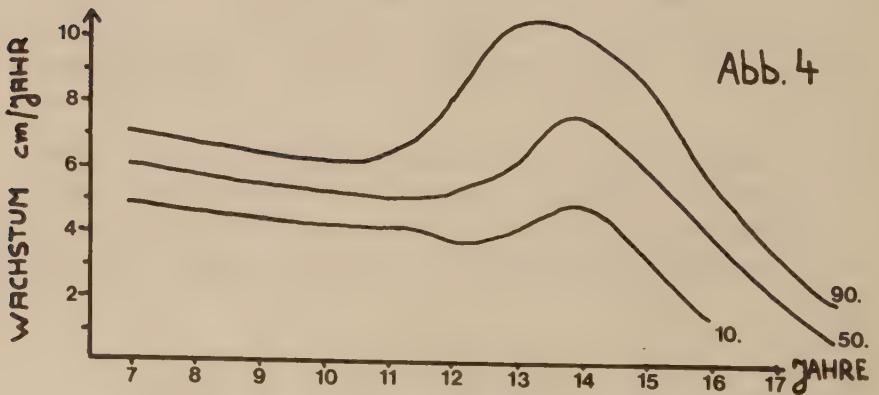
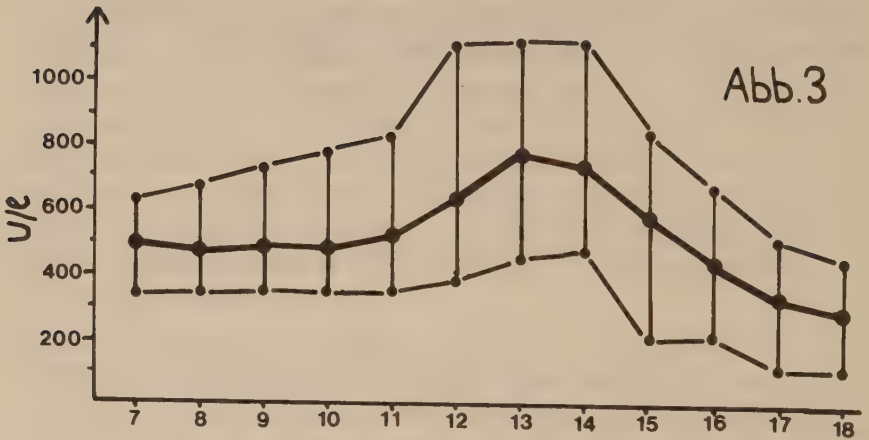


Abb. 2: Mittelwerte und Spannweite (95% Vertrauensbereich) der alkalischen Phosphatase bei Knaben zwischen 7 und 17 Jahren nach Round (36).

Abb. 3: Medianwerte, 95. und 5. Perzentilen der Meßwerte der alkalischen Phosphatase bei Knaben zwischen 7 und 18 Jahren nach Fleisher et al. (14).

Abb. 4: Kurven der Wachstumsgeschwindigkeit nach Tanner (43): Perzentilen der Querschnittsuntersuchung.

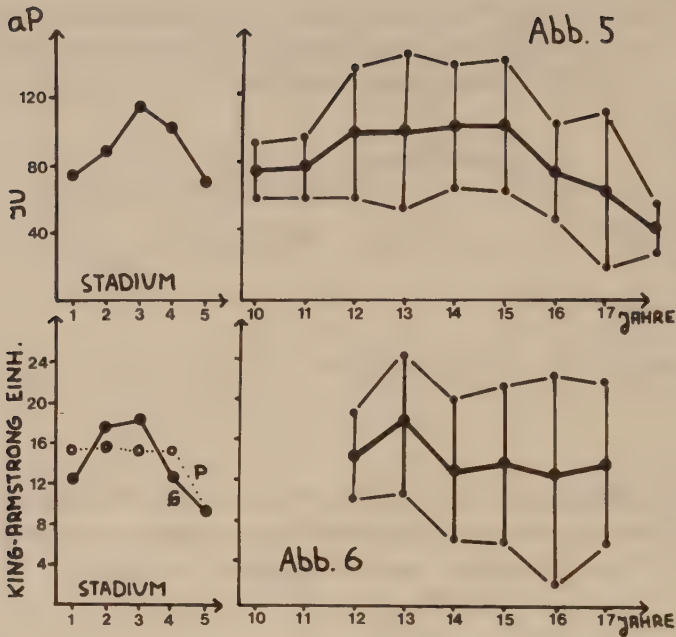


Abb. 5: nach Bennett et al. (4)

links: alkalische Phosphatase in verschiedenen Pubertätsstadien (vom Autor angegeben, modifiziert nach Tanner (42), gemittelt aus Schambehaarungs- und Genitalentwicklung.)

rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen der alkalischen Phosphatase bei Knaben zwischen 10 und 18 Jahren.

Abb. 6: nach Joseph et al. (21)

links: alkalische Phosphatase in verschiedenen Pubertätsstadien (nach dem Tanner-Schema für Genitalentwicklung)

rechts: Mittelwerte und Standardabweichungen der alkalischen Phosphatase bei Knaben zwischen 12 und 17 Jahren.

4.1.5. Testosteron in der Pubertät

Zahlreiche Arbeiten befassen sich mit dem Testosteronspiegel während der Pubertät. Knorr et al. (22) untersuchten gaschromatographisch die Plasmaspiegel von 214 Buben in einer Querschnittsstudie, von 22 Buben liegt ein Längsschnitt durch die Pubertätszeit vor. Von den ermittelten Testosteronwerten werden in dieser Arbeit die Medianwerte jeder Altersgruppe (im 1-Jahresabstand) angegeben, dazu die 10. und 90. Perzentilen sowie Korrelationen zu den Parametern Schambehaarung, Testikelgröße und Knochenalter.

Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

Der Testosteronwert vor der Pubertät (bis 9 Jahre) war bei allen untersuchten Kindern kleiner als 11 ng/dl. Erst der Medianwert der 11-jährigen Buben lag mit 17 ng/dl signifikant über der Grenze der Empfindlichkeit der Meßmethode. Die 12-jährigen hatten einen mittleren Testosteronspiegel von 40 ng/dl, was dem Testosteronspiegel erwachsener Frauen entspricht. Der Medianwert erwachsener Männer (430 ng/dl) wird auch von dem Durchschnitt der 18-jährigen noch nicht erreicht. Ein besonders steiler Anstieg des Plasmatestosterons findet sich jedoch im Alter zwischen 12 und 15 Jahren.

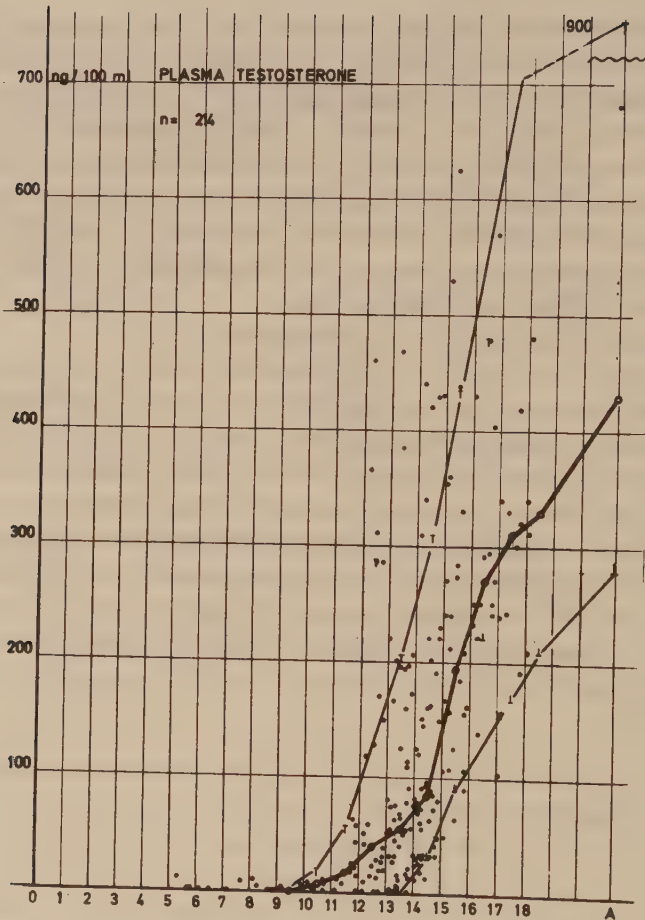


Abb. 7: Altersabhängigkeit des Plasmatestosteronspiegels in der männlichen Pubertät.

- Medianwerte
- ┐— 10. Perzentile
- ┘— 90. Perzentile

A = Erwachsenenwerte
aus Knorr et al. (22)

Abbildung 7 ist dieser Arbeit von Knorr et al. (22) entnommen. In der Längsschnittuntersuchung, die die nivellierende Wirkung des sehr stark variierenden Alters bei Eintritt in die Pubertät ausschaltet, zeigte sich in der zitierten Arbeit ein etwa um das fünffache schnellerer Anstieg des Testosterons beim Einzelindividuum als im Gruppenquerschnitt. Der Schritt von 40 ng/dl Testosteron im Plasma (Durchschnittswert erwachsener Frauen, von Knaben im Durchschnitt mit 12 Jahren erreicht) bis zu 240 ng/dl (3. Perzentile erwachsener Männer) wird vom Individuum innerhalb von 10 Monaten vollzogen. Es besteht eine deutlich bessere Korrelation des Plasmatestosteronspiegels zum Knochenalter als zum chronologischen Alter.

4.1.6. Auslösung des Wachstumsschubes

Der pubertäre Wachstumsschub wird heute auf die Wirkung des steil ansteigenden Testosteronspiegels in der Pubertät zurückgeführt. Sicherlich ist das Testosteron nicht der einzige Faktor, und über seine genaue Funktion hierbei besteht noch wenig Klarheit. Aynsley-Green et al. (1) haben durch Untersuchungen von 26 Patienten mit Ausfall des Wachstumshormons als auch der hypophysären Gonadotropine deutliche, von der Art der Behandlung abhängige Unterschiede im Wachstum festgestellt: 14 dieser Knaben bekamen nur Testosteron und 12 sowohl Testosteron als auch Wachstumshormon, um den normalen Pubertätswachstumsschub auszulösen: Ein Erfolg zeigte sich nur bei den zweifach substituierten Knaben. Die Autoren folgern daraus, daß Wachstumshormon oder Testosteron allein nicht ausreichend für einen normalen Pubertätswachstumsschub seien, und daß beide Hormone anwesend sein müssen. Allgemein könne gesagt werden, daß bei Knaben die Pubertätswachstumsbeschleunigung von Testosteron abhängt, aber daß Testosteron die Anwesenheit von Wachstumshormon erfordere, um seinen ganzen Wachstumseffekt zu entfalten.

4.1.7. Knochenmineralisation beim Wachstumsschub

Von Krabbe et al. (23) stammen Untersuchungen über die Knochenmineralisation während der Pubertät. In einer ersten Arbeit wurde die Knochenmineralisation, die Körpergröße und der Testosteronspiegel im Verhältnis zum Alter bei normal-entwickelten und bei retardierten Jugendlichen gemessen: Der Wachstumsschub geht mit einem gleichzeitigen Testosteronanstieg und einem plötzlichen Beginn verstärkter Mineralisation einher. Ohne Wachstumsschub (bei der retardierten Gruppe) bleibt der Testosteronanstieg und die verstärkte Mineralisation aus. Diese Koinzidenz legt nahe, Testosteron für die verstärkte Mineralisation des Knochens verantwortlich zu machen.

In einer zweiten Arbeit derselben Gruppe (Krabbe et al. (24)) wurden bei 230 Kindern der Knochenmineralgehalt und die alkalische Phosphatase im Serum gemessen. Nach einem Gipfel der alkalischen Phosphatase im Serum beim Wachstumsschub, der auch hier gefunden wurde, fiel die alkalische Phosphatase im Serum mit zunehmendem Knochenmineralgehalt ab! (negative Korrelation - 0,72 bei Knaben) Dieses Ergebnis überraschte: Die alkalische Phosphatase als mögliche Pyrophosphatase könnte die Mineralisation erleichtern. Die Erklärung suchen Krabbe et al. in zelldynamischen Vorgängen: Beim Längenwachstum des Wachstumsschubes mit hoher Zellproliferationsrate gelangt auch viel alkalische Phosphatase in den Körperkreislauf. Bei der dem longitudinalen Wachstumsschub folgenden Phase oppositionellen Wachstums und entsprechender Mineralisationsvorgänge könnte bei geringem Zellturnover die ans Blut abgegebene Menge von alkalischer Phosphatase abnehmen, bei ausreichender Enzymaktivität im Knochen.

4.1.8. Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich über das Verhalten der alkalischen Phosphatase in der Pubertät bei Knaben folgendes sagen:

Eben angestiegene Testosteronspiegel induzieren bei Anwesenheit von Wachstumshormon den Pubertätswachstumsschub. Gleichzeitig ist ein deutlicher Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum über das Kindheitsniveau zu beobachten. Diese alkalische Phosphatase kommt aus den proliferierenden Osteoblasten ins Serum. Unter weiter steigendem Testosteronspiegel nimmt der Knochenmineralisationsgehalt zu und die alkalische Phosphatase im Serum fällt langsam ab auf Erwachsenenwerte. Während des Wachstumsschubes zeigen die Werte der alkalischen Phosphatase im Serum eine um ein Vielfaches höhere Variationsbreite als bei Erwachsenen.

Das Verhalten des Testosteronspiegels und der alkalischen Phosphatase in der Pubertät wurde deshalb so ausführlich behandelt, weil es gleichsam als Modell dienen könnte für die Veränderungen beider Werte unter exogener Gonadotropinapplikation, wie im Falle der vorliegenden Untersuchung.

4.2. Alkalische Phosphatase und Testosteron bei medikamentöser Gonadotropinanwendung

4.2.1 Testosteron unter HCG bei HCG-Kurztest und HCG-Therapie

Die Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Arbeit unter 3. zeigt, daß sowohl beim HCG-Kurztest als auch bei der fünf-wöchigen HCG-Therapie des Hodenhochstandes das Testosteron im Plasma deutlich ansteigt. Dieses Ergebnis steht in völliger Übereinstimmung mit der umfangreichen Literatur, die bisher darüber veröffentlicht wurde. Die folgende Zusammenstellung einer Auswahl dazu erschienener Literatur soll dies näher zeigen (Tabelle 3 und Tabelle 4):

Autor	Patientengut	Dosis	Ergebnisse (Mittelwerte von Testosteron in ng/dl vor und nach HCG.)			
v. den Bosch et al. (7)	5 Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	3 x 1500 IU HCG	129	→	818	
Cacciari et al. (8)	26 gesunde Kinder und 8 kryptorche Kinder (7-12 Jahre)	3 x 2000 IU HCG	29,8	→	139,1	
Winter et al. (45)	68 gesunde Kinder (5,5 - 21,9 Jahre)	3 x 2000 IU HCG	Stadien basal nach Tanner		nach 1 x 2000 IU	nach 3 x 2000 IU
			P ₁	18	61	173
			P ₂	33	176	264
			P ₃	95	427	607
			P ₄	287	728	1198
			P ₅	472	809	1207
			P ₅ erw.	534	1333	1391
Bidlingmaier (6)	19 gesunde Kinder (4-16 Jahre)	1 x 5000 IU HCG	150	→	593	
Arnold (vorliegende Arbeit)	18 Kinder mit Kryptorchismus oder Hypospadie (0,5 - 17 Jahre)	1 x 5000 IU HCG	22,3	→	331	

Tabelle 3: Anstieg des Testosterons beim HCG-Kurztest bei verschiedenen Untersuchern.

Autor	Patientengut	Dosis	Ergebnisse (Mittelwerte von Testosteron in ng/dl vor und nach HCG)
Saez Bertrand (37)	16 Kinder, gesund (2-13,4 Jahre)	8x 1500 IU innerhalb 2 Wochen	31 → 554
Atta- nasio et al. (3)	37 Kinder mit Kryptorchismus (3-11 Jahre)	12x 1000 IU innerhalb 6 Wochen	bilateral, erfolgreich behandelt: 32 → 302 bilateral, nicht erfolgreich behandelt: 20 → 176 (Unterschied signifikant) unilateral, erfolgreich behandelt: 23 → 244 unilateral, nicht erfolgreich behandelt: 22 → 264
Arnold 1982	16 Kinder mit Kryptorchismus (4,7 - 13 Jahre)	8 - 10x 1000 IU innerhalb 5 Wochen	6,5 → 470

Tabelle 4: Anstieg des Testosterons bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes bei verschiedenen Untersuchern.

Winter et al. (45) weisen darauf hin, daß schon nach einer Injektion von 1500 IU HCG ein signifikanter Testosteronanstieg zu beobachten ist ($p < 0,05$). Am Tag nach der dritten Injektion von 1500 IU HCG ist der Anstieg des Testosterons jedoch noch deutlicher ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 3).

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die Abhängigkeit des Testosteronanstiegs auf diagnostische HCG-Gabe vom Pubertätsstadium (vom Autor angegeben, modifiziert nach Tanner (42), gemittelt aus Schambehaarungs- und Genitalentwicklung). Mit zunehmendem Pubertätsstadium nimmt die Stimulierbarkeit des Testosterons zu, beim Erwachsenen schließlich ist die volle Stimulierung schon nach einer Injektion von 1500 IU HCG erreicht (vgl. Tab. 3).

Winter et al. konnten auch zeigen, daß der Testosteronanstieg sehr deutlich mit dem FSH-Spiegel ($p < 0,001$) und mit dem LH-Spiegel vor der Gonadotropinapplikation ($p < 0,001$) korreliert ist.

Forest (15) stellte dagegen eine besonders ausgeprägte Stimulierbarkeit des Testosteronproduzierenden Gewebes zum Beginn der Pubertät fest. Sie bezeichnet die erhöhte Empfindlichkeit des Hodens auf Gonadotropine als eine der ersten Veränderungen bei Einsetzen der Pubertät.

Der Testosteronanstieg nach HCG-Applikation darf als spezifische Wirkung des HCG's betrachtet werden. Sein Ausbleiben wird als beweisend angesehen für eine tatsächliche oder funktionelle Anorchie (35).

4.2.2. Änderung der alkalischen Phosphatase beim HCG-Kurztest

Die alkalische Phosphatase im Serum, auf der das Hauptaugenmerk der vorliegenden Untersuchung liegt, zeigte bei der diagnostischen HCG-Gabe im HCG-Kurztest keinerlei signifikante Reaktion auf die einmalige Injektion von 5000 IU HCG. Dies steht im Gegensatz zu einem Ergebnis der eingangs schon zitierten Arbeit von van den Bosch et al. (7). In dieser Arbeit

werden Untersuchungen an 10 Knaben mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung veröffentlicht, nur bei fünf von ihnen liegt allerdings ein Ergebnis der alkalischen Phosphatase vor und nach HCG-Injektion (3 x 1500 IU HCG) vor. Bei diesen 5 Kindern stieg die alkalische Phosphatase in allen Fällen, im Mittel von 193 ($\pm$ 46) auf 376 ($\pm$ 115) IU/l (in Klammern Standardabweichung).

Auffallend ist schon die geringe Variationsbreite des Basalwertes. Van den Bosch et al. zogen zu der Untersuchung eine sehr homogene Gruppe heran: Das Lebensalter war im Durchschnitt 15,1 ($\pm$ 1,1) Jahre, das Knochenalter mit 11,4 ($\pm$ 0,7) Jahren fast identisch. Auch waren alle Patienten in dem "Tannerstadium 1 - 2". Die kleine, altersmäßig sehr ausgesuchte Gruppe mit eben verzögert beginnender Pubertät mag eine Erklärung für das so eindeutige Ergebnis sein.

Bei unserem größeren und altersmäßig breiter gestreuten Patientengut (18 Knaben zwischen 5 Monaten und 17 4/12 Jahren) ohne das gemeinsame Merkmal der Entwicklungsverzögerung läßt sich jedenfalls ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum drei Tage nach der einmaligen Gabe von 5000 IU HCG nicht beobachten. Aus der Arbeit von van den Bosch et al. geht nicht hervor, wieviele Tage zwischen der HCG-Applikation und der Probenentnahme für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase nach HCG verstrichen sind. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Blutproben zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase 72 Stunden nach der HCG-Injektion entnommen (zusammen mit den Blutproben für die Testosteronbestimmung). Es wäre denkbar, daß eine Bestimmung nach einem größeren Zeitabstand andere Ergebnisse bringen würde. Nach Martikainen et al. (27) erreicht der Testosteronspiegel im Blut erst 96 Stunden nach einer einmaligen HCG-Injektion von 5000 IU das Maximum, und Zeitpunkt und Dauer der Testosteronwirkung auf den Knochen und eines eventuell dadurch bedingten Enzymübertrittes ins Blut sind kaum abzuschätzen.

4.2.3. Änderung der alkalischen Phosphatase bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes

Klarer sind die Verhältnisse bei der fünfwöchigen Therapie des Hodenhochstandes mit 10×1000 IU HCG. Der Anstieg der alkalischen Phosphatase ist mit $p < 0,025$ signifikant. Dieses Ergebnis ergänzt eine Mitteilung von Reiss et al. (32). Diese Gruppe behandelte 24 Patienten, die an konstitutioneller Entwicklungsverzögerung litten, mit verschiedenen, aber vergleichsweise hohen Dosen HCG (zwischen 400 und 2500 IU pro Tag) über Monate hinweg. Vor, während und nach der Therapie wurden etliche Parameter im Blut, die im Zusammenhang mit dem Körperwachstum stehen, darunter die alkalische Phosphatase, gemessen. Die Werte sind tabellarisch aufgeführt, jedoch nicht statistisch ausgewertet. Die Autoren fassen die Ergebnisse der Messung der alkalischen Phosphatase wie folgt zusammen: (übersetzt) "Der Spiegel der alkalischen Phosphatase stieg während der Behandlung zu jedem Zeitpunkt, zu dem gemessen wurde. Der Zeitpunkt des Einsetzens des Anstiegs jedoch schwankte beträchtlich. In einigen Fällen stiegen die Werte im ersten Monat, ..., in anderen Fällen erst nach zwei oder drei Monaten der Behandlung. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Wachstumsstimulierung und dem Anstieg des Spiegels der alkalischen Phosphatase."

Durch die vorliegende, eigene Arbeit wird deutlich, daß auch schon bei geringeren Dosen, nach 4 - 5 Wochen mit insgesamt 10×1000 IU HCG ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum nachzuweisen ist.

Wie bei der Pubertät findet sich also ein Zusammenhang zwischen Testosteronanstieg und Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum. Die Verhältnisse bei der Pubertät, für die ein Kausalzusammenhang weitgehend gesichert erscheint, lassen sich auch auf die medikamentöse Anwendung von HCG übertragen: Die Testosteronerhöhung als spezifische Wirkung des HCG's ist vergleichbar mit derjenigen in der Pubertät, die bestimmend

ist für die Auslösung des Wachstumsschubes. Wie beim Pubertätsgipfel der alkalischen Phosphatase dürfte auch die Zunahme der alkalischen Phosphatase im Serum nach HCG-Applikation von Osteoblasten herrühren.

4.2.4. Resumee

Aus diesen Überlegungen ergibt sich folgende Theorie, die unseres Erachtens die gewonnenen Ergebnisse am besten erklärt: HCG, verabreicht an Buben vor der Pubertät, löst einen deutlichen Testosteronanstieg und damit einen Wachstumsimpuls aus. Als Zeichen einer hohen Proliferationsrate osteoblastischer Zellen gelangt vermehrt alkalische Phosphatase aus diesen Zellen ins Blut und verursacht einen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum, der, nach 10 x 1000 IU HCG über 5 Wochen gegeben, statistisch signifikant meßbar ist.

4.2.5. Zusammenhang mit Wachstumshormon

Der Vorstellung, daß Testosteron direkt für den Wachstumsimpuls unter HCG verantwortlich ist, (eine Vorstellung, die sich auch bei van den Bosch (7) findet) steht die ältere Theorie gegenüber, daß der Wachstumsimpuls bei HCG-Anwendung auf einer Stimulation der Wachstumshormonsekretion im Hypophysenvorderlappen beruht und lediglich über dem Testosteron verwandte Steroide vermittelt wird. Diese Hypothese stellen Reiss et al. (32) 1965 auf. Es liegen keine zusammenfassenden Arbeiten über die Wirkung von HCG auf die Wachstumshormonsekretion vor. Wohl aber ist der Einfluß von Androgentherapie auf die Hypoglykämieinduzierte Wachstumshormonsekretion untersucht worden.

Martin et al. (28) fanden bei 4 Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung eine deutlich gesteigerte Wachstumshormonreaktion auf Hypoglykämie nach Androgeneinfluß. Dabei waren 2 Patienten 5 x 25 mg Testosteronpropionat an 5 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben worden, ein Patient

zeigte endogen erhöhte Testosteronspiegel bei einsetzender Pubertät, und ein Patient, der in diesem Zusammenhang besondere Beachtung verdient, bekam über 8 Monate hinweg 2 x wöchentlich 2500 IU HCG. Bei diesem Patienten stieg das Wachstumshormon im Plasma nach Insulinhypoglykämie vor HCG-Einfluß auf 7 ng/dl und nach HCG-Einfluß auf 35 ng/dl (Spitzenwerte). Aufgrund der gesteigerten Wachstumshormonreaktion auf Hypoglykämie nach Androgeneinfluß unterstützen Martin et al. die Theorie, daß der Androgeneffekt auf das Wachstum vom Wachstumshormon vermittelt wird.

In einer späteren Arbeit, die von Martin et al. veröffentlicht wurde (29), bestätigen die Autoren ihre früheren Ergebnisse. An 22 Knaben mit Kleinwuchs oder verzögerter sexueller Entwicklung fanden sie eine Normalisierung von vorher subnormalen Werten des Wachstumshormons nach Hypoglykämie-stimulation unter fünftägigem Androgeneinfluß. Sie berichten ferner, daß in fast allen Fällen der Wachstumshormonspiegel unter Hungerbedingungen nach der Androgenapplikation höher war als vorher. Als Resümee charakterisieren die Autoren die mutmaßliche Rolle des Testosterons beim Wachstumsschub mit den zwei folgenden Mechanismen: Erhöhung der nächtlichen Wachstumshormonsekretion durch die steigenden Testosteronspiegel und synergistisch zum Wachstumshormon wirkender, anaboler Effekt des Testosterons.

Illig und Prader (19) fanden bei 4 anorchen Patienten und einem Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung ebenfalls eine verstärkte Wachstumshormonantwort auf Hypoglykämie nach Androgeneinfluß. Dieses Phänomen ist dieser Arbeit zufolge schon 2 Tage nach einer Testosteroninjektion zu beobachten, wird in der Intensität aber stärker nach längerer Therapie.

In einer Arbeit von Aynsley-Green et al. (1) wird das Zusammenspiel von Testosteron und Wachstumshormon beim Wachstumsschub betont. Die Autoren bestätigen, daß bei Testosterontherapie in Testosteronmangelsituationen die Wachstumshormon-

antwort auf Hypoglykämie verstärkt ausfällt. Sie weisen auch darauf hin, daß bei Erwachsenen das Wachstumshormon nach Hypoglykämie stärker ansteigt als bei Kindern. Sie sprechen aber doch dem Testosteron bei ausreichendem Wachstumshormonspiegel die auslösende Funktion des Wachstumsschubes zu. Es erscheint fraglich, ob die Ergebnisse der genannten Arbeiten so verallgemeinert werden können, daß eine Erhöhung des Testosteronspiegels zu einer Erhöhung des physiologisch sezernierten Wachstumshormons führen sollte. Die genannten Untersuchungen basieren ja auf einer Testosteronmangelsituation bei den Patienten. Die HCG-Therapie des Hodenhochstandes setzt aber bei Patienten mit altersentsprechendem Testosteronspiegel ein. Zudem ist die meist herangezogene Hypoglykämiestimulation der Wachstumshormonsekretion kein sicheres Äquivalent für die physiologische Wachstumshormonabgabe aus der Hypophyse.

Letztlich muß zur Zeit noch offen bleiben, inwieweit das Wachstumshormon mitbeteiligt ist beim Wachstumsschub, sei es in der spontan einsetzenden Pubertät, sei es unter medikamentöser Androgengabe oder aber bei der HCG-Therapie des Hodenhochstandes, wo sich der Wachstumsimpuls, wie hier beschrieben wurde, durch einen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum zeigt.

4.2.6. Praktische Bedeutung

Die statistisch signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum unter HCG-Therapie ist in keinem der Einzelfälle besonders stark ausgeprägt. Die Meßwerte der alkalischen Phosphatase liegen bei keinem Patienten außerhalb der altersabhängig tabellierten Normalwerte, die sehr große Spannweiten haben (2). Es ist deshalb nicht zu befürchten, daß Bestimmungen der alkalischen Phosphatase im Serum während oder nach der HCG-Behandlung eines Hodenhochstandes falsche pathologische Werte ergeben und Krankheiten des Knochens oder der Gallenwege vortäuschen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 18 Knaben, bei denen aus diagnostischen Gründen ein HCG-Test mit 1 x 5000 IU HCG durchgeführt wurde, wurde vor und 72 Stunden nach der HCG-Injektion neben dem Testosteron auch die alkalische Phosphatase im Serum bestimmt. Ebenso wurde bei 16 Knaben, die zur Therapie des Hodenhochstandes über 5 Wochen mit 10 x 1000 IU HCG behandelt wurden, vor und nach der Therapie die alkalische Phosphatase im Serum gemessen. Während nach einmaliger HCG-Gabe keine signifikante Reaktion der alkalischen Phosphatase im Serum beobachtet werden konnte, fand sich unter HCG-Therapie des Hodenhochstandes ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum ($p < 0,025$).

Ähnlich wie beim Wachstumsschub in der Pubertät, dürften die unter dem Gonadotropin HCG erhöhten Testosteronspiegel einen Wachstumsimpuls auslösen. Wie in der Pubertät, in der auch ein Gipfel der alkalischen Phosphatase gefunden wird, gelangt bei diesem kurzzeitigen Wachstumsimpuls vermehrt alkalische Phosphatase ins Serum, als Zeichen einer erhöhten Proliferationsrate osteoblastischer Zellen im Knochen.

Dieser Anstieg der alkalischen Phosphatase ist jedoch nicht so ausgeprägt, daß nach HCG-Therapie die Enzymdiagnostik von Knochen- und Gallenwegserkrankungen beeinträchtigt wäre.

6. LITERATUR

- 1) AYNSLEY-GREEN, A., ZACHMANN, M., PRADER, A.: Interrelation of the therapeutic effects of growth hormone and testosterone on growth in hypopituitarism.
J. Pediatr. 89, 992 (1976)
- 2) ARBEITSGEMEINSCHAFT "PÄDIATRISCHE KLINISCHE CHEMIE" in der Deutschen Ges. f. Klin. Chem.:
Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten für klinisch-chemische Parameter im Kindesalter.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. (1981) im Druck
- 3) ATTANASIO, A., RAGER, K., GUPTA, D.: Plasma testosterone in prepubertal cryptorchid boys under long-term HCG-therapy.
Hormone Res. 7, 77 (1976)
- 4) BENNETT, D.L., WARD, M.S., DANIEL, W.A.: The relationship of serum alkaline phosphatase concentrations to sex maturity ratings in adolescents.
J. Pediatr. 88, 633 (1976)
- 5) BIDLINGMAIER, F., WAGNER-BARNACK, M., BUTENANDT, O., KNORR, D.: Plasma oestrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions.
Pediatr. Res. 7, 901 (1973)
- 6) BIDLINGMAIER, F., KNORR, D.: Oestrogens, physiological and clinical aspects.
Karger, Basel-New York 1978, S. 68 - 71
- 7) VAN DEN BOSCH, J.S.G., SMALS, A.G.H., KLOPPENBORG, P.W.C., VALK, I.M.: Short term growth in boys with delayed puberty after diagnostic human chorionic gonadotropin administration.
J. Clin. Endocr. Metab. 49, 387 (1979)
- 8) CACCIARI, E., CICOGNANI, P., TASSONI, P., FLAMIGNI, P., BOLELLI, F., PIRAZZOLI, P., SALARDI, S.: Plasma testosterone and estradiol concentration in prepubertal boys

with chryptorchidism before and after dexamethasone and after human chorionic gonadotropin administration.
Helv. Paediat. Acta 29, 27 (1974)

- 9) CLARK, L.C., BECK, E.: Plasma "alkaline" phosphatase activity.
I. Normative data for growing children.
J. Paediatr. 36, 335 (1950)
- 10) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE
Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 8, 658 (1970),
9, 464 (1971), 10, 182 (1972)
- 11) DORFF, G.B.: Chorionic gonadotropic effects on height and osseous development in sexually underdeveloped young boys.
Endocrinology 27, 403 (1940)
- 12) EASTMAN, J.R., BIXLER, D.: Serum alkaline phosphatase: normal values by sex and age.
Clin. Chem. 23, 1769 (1977)
- 13) EMPFEHLUNG ZUR BEHANDLUNG DES HODENHOCHSTANDES
Mschr. Kinderheilk. 122, 366 (1974)
- 14) FLEISHER, G.A., EICKELBERG, E.S., ELVEBACK, L.R.: Alkaline phosphatase activity in the plasma of children and adolescents.
Clin. Chem. 23, 469 (1977)
- 15) FOREST, M.G.: Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropine stimulation in relation to age in infants and children.
J. Clin. Endocr. Metab. 49, 132 (1979)
- 16) HECKER, W.C., HIENZ, H.A., MENGEL, W.: Frühbehandlung des maldescensus testis. Eine Konsequenz neuer bioptischer Untersuchungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97, 1325 (1972)
- 17) HEDINGER, C.: Diagnostischer und prognostischer Wert der Hodenbiopsie.
Schweiz. Med. Wochenschr. 101, 1084 (1971)

- 18) HÖSLI, P.O.: Zum Kryptorchismus: Welches ist der optimale Zeitpunkt der Behandlung?
Schweiz. Med. Wochenschr. 101, 1090 (1971)
- 19) ILLIG, R., PRADER, A.: Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty.
J. Clin. Endocr. Metab. 30, 615 (1970)
- 20) JENDRICKE, K., RAGER, K., SCHÄFER, E., REISERT, I.: Vorläufige Ergebnisse klinischer, biochemischer und anatomischer Untersuchungen bei maldescensus testis.
Mschr. Kinderheilk. 121, 634 (1973)
- 21) JOSEPH, M.V., JOHN, T.K.: Serum alkaline phosphatase values in south indian children in relation to age, sex maturity and growth pattern.
India Pediatr. 15, 45 (1978)
- 22) KNORR, D., BIDLINGMAIER, F., BUTENANDT, O., FENDEL, H., EHRT-WEHLE, R.: Plasma testosterone in male puberty.
Acta Endocr. (Kbh.) 75, 181 (1974)
- 23) KRABBE, S., CHRISTIANSEN, C., RØDBRO, P., TRANSBØL, I.: Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation.
Arch. Dis. Childh. 54, 950 (1979)
- 24) KRABBE, S., CHRISTIANSEN, C., RØDBRO, P., TRANSBØL, I.: Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase.
Acta Paediatr. Scand. 69, 49 (1980)
- 25) LANCET EDITORIAL: Cryptorchidism and gonadotrophin therapy.
Lancet 1 (8078), 1344 (1978)
- 26) LUDWIG, G., POTEMPA, J.: Der optimale Zeitpunkt der Behandlung des Kryptorchismus.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100, 680 (1975)

- 27) MARTIKAINEN, H., HUHTANIEMI, I., VIHKO, R.: Response of peripheral serum sex steroids and some of their precursors to a single injection of hCG in adult men. Clin. Endocr. 13, 157 (1980)
- 28) MARTIN, L.G., CLARK, J.W., CONNOR, T.B.: Growth hormone secretion enhanced by androgens. J. Clin. Endocr. Metab. 28, 425 (1968)
- 29) MARTIN, L.G., GROSSMAN, M.S., CONNOR, B.C., LEVITSKY, L.L., CLARK, J.W., CAMITTA, F.D.: Effect of androgen on growth hormone secretion in boys with short stature. Acta endocr. (Kbh.) 91, 201 (1979)
- 30) NOWAKOWSKI, H.: Männliche Keimdrüse. Im Handbuch der Kinderheilkunde Bd I/1, Opitz, H. und Schmid, F. (ed) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971, S.378 ff
- 31) POSEN, S.: Alkaline phosphatase Ann. Int. Med. 67, 183 (1967)
- 32) REISS, M., HILLMAN, J., PEARSE, J.J., REISS, J.M., DALEY, N., SUWALSKI, R.: Long term observations of the growth promoting action of the human chorionic gonadotrophin. Acta endocr. (Kbh.) 49, 349 (1965)
- 33) RICHTER, W., PRÖSCHOLD, M., BUTENANDT, O., KNORR, D.: Die Fertilität nach Behandlung des maldescensus testis. Klin. Wschr. 54, 467 (1976)
- 34) RICHTERICH, R., COLOMBO, J.P.: Klinische Chemie. Karger Verlag, Basel, 4. Aufl. 1978 S. 395
- 35) RIVAROLA, M.A., BERGADA, C., CULLEN, M.: HCG stimulation test in prepubertal boys with cryptorchidism, in bilateral anorchia and in male pseudohermaphroditism. J. Clin. Endocr. Metab. 31, 526 (1970)
- 36) ROUND, J.M.: Plasma calcium, magnesium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in normal british schoolchildren. Br. Med. J. 3, 137 (1973)

- 37) SAEZ, J.M., BERTRAND, J.: Studies on testicular function in children: plasma concentrations of testosterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate before and after stimulation with human chorionic gonadotrophin. Steroids 12, 749 (1968)
- 38) SALZ, J.L., DAUM, F., COHEN, M.: Serum alkaline phosphatase activity during adolescence. J. Pediatr. 82, 536 (1973)
- 39) SCORER, C.G.: The descent of the testis. Arch. Dis. Childh. 39, 605 (1964)
- 40) SERENY, G., MC. LAUGHLIN, L.: Serum alkaline phosphatase values in normal adolescents. Can. Med. Assoc. J. 102, 1400 (1970)
- 41) STÄDLER, F.: Die normale und gestörte präpuberale Hodenentwicklung des Menschen. Veröff. Morph. Path. 92, 1 (1973)
- 42) TANNER, J.M.: Growth at adolescence. Ed. 2 Blackwell scientific publications Oxford, 1962
- 43) TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., TAKAISHI, M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Arch. Dis. Childh. 41, 454 (part 1), 613 (part 2) (1966)
- 44) WINKEL, P., STATLAND, B.E.: Correlation of selected serum constituents: 2. consistency of intraindividual correlation values, means, and variances during four months. Clin. Chem. 22, 1855 (1976)
- 45) WINTER, J.S.D., TARASKA, S., FAIRMAN, C.: The hormonal response to HCG stimulation in male children and adolescents. J. Clin. Endocr. Metab. 34, 348 (1972)

Lebenslauf

Ich, Raimund Franz Arnold, wurde am 23. August 1957 in Köln als erstes Kind meiner beiden Eltern Gertrud Arnold, geborene Schaidnagl, und Ehrenfried Arnold geboren.

Mein Vater ist Ingenieur von Beruf und meine Mutter Gymnasiallehrerin. Sie unterrichtet nach einer längeren Pause zur Erziehung ihrer 3 Kinder wieder Latein und Geschichte. Ich habe 2 Geschwister, Barbara und Martin.

Während meine Schwester 1958 noch in Köln zur Welt kam, wurde mein Bruder 1962 schon in Nürnberg geboren, wohin die Familie 1960 umgezogen war.

In Nürnberg verbrachte ich meine ganze Schulzeit. Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Holzgartenschule und von 1967 an neun Jahre lang das Neue Gymnasium Nürnberg. Ich war sehr gern in der Schule, entschied mich für den neusprachlichen Zweig, war aber an allen Fächern sehr interessiert. So gelang mir ein sehr gutes Abitur, so daß ich gleich mit dem von mir angestrebten Medizinstudium beginnen konnte.

Dieser Berufswunsch ergab sich aus dem Interesse für die biologischen Grundlagen menschlichen Lebens und meinem gleichzeitigen Wunsch, sozial tätig sein zu wollen. Entscheidend mitgeprägt hat mich dabei mein Engagement in der kirchlichen Jugendarbeit und andere soziale Betätigungen, die mir bis heute wichtig sind und wohl auch meinen weiteren Weg bestimmen werden.

Da die ganze Familie 1976 nach Sauerlach bei München umzog, begann ich das Studium der Medizin im Wintersemester 1976/77 an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ich studiere dieses Fach mit großer Freude ohne Unterbrechung und hoffe im Frühjahr 1983 das Studium abzuschließen.

München, den 30. November 1981

